

# 基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生 *Escherichia coli* を原因菌とする尿路感染症 リスク因子の探索

橋本麻衣子<sup>1)</sup>・瀬角 りほ<sup>1,2)</sup>・三村 享<sup>1,3)</sup>・春日恵理子<sup>4)</sup>・松本 剛<sup>4)</sup>  
本田 孝行<sup>4)</sup>・濱本 知之<sup>2)</sup>・山折 大<sup>1)</sup>・大森 栄<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 信州大学医学部附属病院薬剤部\*

<sup>2)</sup> 昭和薬科大学臨床薬学教育研究センター

<sup>3)</sup> 信州大学医学部附属病院臨床研究支援センター

<sup>4)</sup> 同 臨床検査部

受付日：2018年2月1日 受理日：2018年7月5日

基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の検出数は近年増加傾向にあり、尿路感染症に対する抗菌薬選択の際には ESBL 産生菌を考慮する必要性が高まっている。これまでに、ESBL 産生 *Escherichia coli* 検出のリスク因子についての報告はあるが、治療対象症例に絞って検討した報告は少数例での結果のみである。そこで、本研究では、信州大学医学部附属病院に入院した患者の中で有意な細菌尿 ( $10^5$  CFU/mL 以上) が検出され解析対象となった *E. coli* を原因菌とする尿路感染症患者 299 例を対象に、ESBL 産生 *E. coli* による尿路感染症のリスク因子について後方視的に検討した。その結果、ESBL 産生 *E. coli* が検出された患者は 37 例であった。多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、男性 (オッズ比 2.579,  $p=0.029$ )、過去 3 カ月間の抗菌薬使用歴 (オッズ比 7.245,  $p=0.010$ ) および抗真菌薬使用歴 (オッズ比 5.296,  $p=0.012$ ) が有意なリスク因子として見出された。さらに、抗菌薬および抗真菌薬をそれぞれ系統別に分類して解析した結果、セフェム系薬 (オッズ比 2.902,  $p=0.011$ )、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤 (オッズ比 6.807,  $p=0.002$ ) およびトリアゾール系薬 (オッズ比 4.826,  $p=0.029$ ) の各使用歴がリスク因子として示された。以上の結果から、これらのリスク因子を有する尿路感染症患者には、ESBL 産生 *E. coli* が原因菌である可能性を念頭に置き、抗菌薬を選択する必要があると考えられた。

**Key words:** extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, *Escherichia coli*, urinary tract infection, risk factor

## はじめに

近年、臨床現場では基質特異性拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌が増加し、治療や感染対策上、大きな問題となっている。ESBL はペニシリン系薬や第 1 世代および第 2 世代セフェム系薬を分解していた  $\beta$ -ラクタマーゼが基質特異性を広げ、第 3 世代から第 4 世代までのセフェム系薬をも分解す

る能力を獲得した酵素であり、重症感染症における第 1 選択薬にはカルバペネム系薬が使用される<sup>1,2)</sup>。1983 年に欧州において臨床材料から第 3 世代セフェム系薬に耐性を示す *Klebsiella pneumoniae* が<sup>3)</sup> 検出され、ESBL 産生菌であることが初めて確認された<sup>3)</sup>。その後、欧米において ESBL を産生する *K. pneumoniae* や *Escherichia coli* などの検出が相次ぎ、医療関連感染による拡大が懸念された<sup>4)</sup>。本邦

\*長野県松本市旭 3-1-1

では、1995年に初めてESBLを産生する*E. coli*が報告され<sup>5)</sup>、その後2005年頃から検出率が増加している<sup>6)</sup>。

ESBL産生*E. coli*の検出材料別分離件数は、尿路感染症由来株が多いことが報告されており<sup>7)</sup>、*E. coli*を原因菌とする尿路感染症に対する抗菌薬はESBL産生菌を考慮して選択する必要性が高まってきている。一般に、原因菌および薬剤感受性が判明するまでには数日間を要するため、想定される原因菌を十分にカバーする抗菌薬の使用が必要となる。尿路感染症は日常的に起こりうる感染症であるが、重症例では尿路性敗血症に移行し生命を脅かす可能性もあるため、原因菌が判明するまでに投与された抗菌薬の有効性が患者の転帰に影響を及ぼすこととなる。

ESBL産生菌検出のリスク因子として、海外では、60歳以上、男性、抗菌薬使用歴、糖尿病、入院歴、入院期間、人工呼吸器の使用、尿路カテーテル留置など多数の因子が報告されている<sup>2,8-11)</sup>。一方、本邦においては、男性、抗菌薬使用歴、糖尿病既往歴、入院歴、手術歴などがリスク因子として報告されているが<sup>12-14)</sup>、宿主側のリスク因子が検討された報告は海外に比べ少ない。また、ESBL産生*E. coli*検出のリスク因子を治療対象となる症例に絞って検討した報告は複雑性膀胱炎患者を対象にした少数例での結果<sup>12)</sup>のみである。そこで、本研究では、*E. coli*に起因する有意な細菌尿( $10^5$  CFU/mL以上)が検出された尿路感染症患者を対象に、ESBL産生*E. coli*を原因菌とする尿路感染症のリスク因子を探索することとした。

## 1. 材料と方法

### 1. 対象

信州大学医学部附属病院(当院)に2011年4月1日~2014年3月31日の期間に入院した患者の中で、尿検体の細菌培養検査により*E. coli*の菌量が $10^5$  CFU/mL以上であった301例を調査対象とし、すべての調査項目が調査可能であった299例を解析対象者とした。

### 2. 調査内容

解析対象者299例を後方視的に調査した。ESBL産生*E. coli*検出群(ESBL群)とESBL非産生*E. coli*検出群(非ESBL群)に分類し、尿検体受付日、性別、年齢(尿検体受付時点)、身長、体重(尿検

体受付前の3カ月間の中で受付日に最も近い日の測定値)、肥満度指数(BMI)、入院歴(尿検体受付前の3カ月間)、透析の施行歴(尿検体受付前の3カ月間)、腹部・生殖器の手術歴(尿検体受付前の3カ月間)、使用医療機器、使用薬剤、検査値について診療録情報を基に調査した。使用医療機器については、中心静脈カテーテル(CVC)、尿路カテーテル、胃管は検体受付前3カ月間の使用歴を、ウロストミー、人工肛門、胃瘻は検体受付日での使用の有無を調査した。使用薬剤は、抗菌薬、抗真菌薬、免疫抑制薬、注射用抗がん薬、糖尿病治療薬について尿検体受付前3カ月間の使用歴を調査した。抗菌薬、抗真菌薬、免疫抑制薬、注射用抗がん薬、糖尿病治療薬は「治療薬マニュアル2014」(医学書院)に記載されている薬剤を対象とした。抗菌薬、抗真菌薬、免疫抑制薬、糖尿病治療薬は内服薬と注射薬を調査対象とした。検査値については、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、血清アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、血中ヘモグロビン(Hb)値、血中白血球数(WBC)、血中好中球数(NEUT)の検体受付日を含む過去直近の値を調査した。

### 3. 統計学的解析

ESBL産生*E. coli*検出についてのリスク因子を探索する目的で、ESBL産生*E. coli*検出の有無を目的変数とし、各調査項目を説明変数とした単変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量ロジスティック回帰分析において $p < 0.1$ であった因子を説明変数として同時に投入し多変量ロジスティック回帰分析を行い、リスク因子を探索した。また、ESBL群および非ESBL群におけるセフェム系薬の世代ごとの使用頻度の比較は、カイ2乗検定またはフィッシャーの正確検定により行った。統計解析はIBM SPSS Statistics 20(IBM Japan, Ltd., 東京)を用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意水準とした。

### 4. 倫理的配慮

本研究は、信州大学医学部医倫理委員会および昭和薬科大学研究倫理委員会の承認を受け実施した。

## II. 結果

### 1. 患者背景

解析対象の299例をESBL群および非ESBL群に分類したときの患者背景をTable 1に示す。解析した症例の中で、ESBL産生*E. coli*が検出された

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients with urinary tract infection

Characteristic	ESBL-positive group (n = 37)	ESBL-negative group (n = 262)
Male gender, no (%)	22 (59.5)	93 (35.5)
Age, yr, mean (±SD)	63.8 (14.2)	66.9 (18.7)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , mean (±SD)	21.8 (4.5)	21.7 (4.5)
Hospitalization in past 3 mo, no (%)	34 (91.9)	236 (90.1)
Dialysis in past 3 mo, no (%)	1 (2.7)	5 (1.9)
Surgery in past 3 mo, no (%)	8 (21.6)	23 (8.8)
Medical device, no (%)	32 (86.5)	214 (81.7)
CVC in past 3 mo, no (%)	13 (35.1)	35 (13.4)
Urinary catheter in past 3 mo, no (%)	28 (75.7)	199 (76.0)
Nasogastric tube in past 3 mo, no (%)	10 (27.0)	62 (23.7)
Urostomy, no (%)	1 (2.7)	11 (4.2)
Colostomy, no (%)	2 (5.4)	9 (3.4)
Gastrostomy, no (%)	2 (5.4)	4 (1.5)
Antibiotics in past 3 mo, no (%)	34 (91.9)	133 (50.8)
Antifungals in past 3 mo, no (%)	9 (24.3)	7 (2.7)
Immunosuppressants in past 3 mo, no (%)	3 (8.1)	7 (2.7)
Anticancer drugs in past 3 mo, no (%)	8 (21.6)	30 (11.5)
Antidiabetic drugs in past 3 mo, no (%)	10 (27.0)	59 (22.5)
AST, IU/L, mean (±SD)	30.2 (22.2)	39.6 (69.3)
ALT, IU/L, mean (±SD)	36.4 (31.3)	42.7 (82.2)
WBC, × 10 <sup>3</sup> /μL, mean (±SD)	8.3 (4.7)	9.7 (5.7)
Hb, g/dL, mean (±SD)	11.0 (1.2)	10.9 (1.9)
NEUT, × 10 <sup>3</sup> /μL, mean (±SD)	6.8 (3.1)	7.4 (4.6)

のは 37 例であった。

## 2. 尿路感染症患者における ESBL 産生 *E. coli* 検出のリスク因子の検討

*E. coli* を原因菌とする尿路感染症患者における ESBL 産生 *E. coli* 検出に關与するリスク因子について解析した。単変量ロジスティック回帰分析の結果、男性、手術歴、CVC 使用歴、抗菌薬使用歴、抗真菌薬使用歴および注射用抗がん薬使用歴が  $p < 0.1$  として抽出された (Table 2)。これら抽出された項目について多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、男性、抗菌薬使用歴および抗真菌薬使用歴が有意なリスク因子として検出された (Table 2)。

## 3. 抗菌薬の使用と ESBL 産生 *E. coli* 検出リスクとの関連性の検討

*E. coli* を原因菌とする尿路感染症患者における ESBL 産生 *E. coli* 検出リスクは、使用した抗菌薬の種類によって異なるのか否かを検討した。抗菌薬の系統別使用頻度を調査した結果を Fig. 1 に示す。なお、同じ系統の抗菌薬を 2 種類以上使用していた場合、その系統は 1 系統使用したものとした。最も多い系統は、ESBL 群および非 ESBL 群ともにセフェム系薬 (それぞれ 62.2% および 29.0%) であり、

次いで、ESBL 群ではキノロン系薬 (37.8%)、ペニシリン系薬 (32.4%)、カルバペネム系薬 (32.4%)、スルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤 (29.7%)、グリコペプチド系薬 (29.7%)、非 ESBL 群ではペニシリン系薬 (17.9%)、キノロン系薬 (12.2%)、カルバペネム系薬 (9.5%) の順に多かった。

ESBL 産生 *E. coli* 検出の有無を目的変数、抗菌薬の各系統を説明変数として単変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、ペニシリン系薬、セフェム系薬、カルバペネム系薬、ST 合剤、リンコサミド系薬、キノロン系薬、グリコペプチド系薬が  $p < 0.1$  として抽出された (Table 3)。次に、これらの抗菌薬について多変量ロジスティック回帰分析を行った。抽出された抗菌薬の中で、セフェム系薬および ST 合剤が ESBL 産生 *E. coli* 検出に關する有意なリスク因子として検出された (Table 3)。さらに、セフェム系薬を世代ごとに分けて解析した結果、第 3 世代および第 4 世代セフェム系薬の使用頻度は ESBL 群で有意に高かった (Table 4)。

過去 3 カ月間に複数種類の系統の抗菌薬を使用していた患者もいたことから、1 人当たりの使用抗菌薬の系統数と ESBL 産生 *E. coli* 検出リスクの關係

Table 2. Univariate and multivariate analyses of risk factors for isolation of ESBL-producing *E. coli*

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
Male gender <sup>a</sup>	2.665	1.319-5.385	0.006	2.579	1.103-6.032	0.029
Age (yr) <sup>b</sup>	0.992	0.974-1.009	0.347	—	—	—
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>b</sup>	1.004	0.930-1.083	0.925	—	—	—
Hospitalization <sup>c</sup>	1.249	0.358-4.349	0.727	—	—	—
Dialysis <sup>c</sup>	1.428	0.162-12.570	0.748	—	—	—
Surgery <sup>c</sup>	2.867	1.175-6.995	0.021	1.490	0.535-4.149	0.445
Medical device <sup>c</sup>	1.436	0.532-3.875	0.476	—	—	—
CVC <sup>c</sup>	3.519	1.592-7.776	0.002	1.418	0.510-3.943	0.503
Urinary catheter <sup>c</sup>	0.563	0.176-1.804	0.333	—	—	—
Nasogastric tube <sup>c</sup>	1.122	0.502-2.505	0.779	—	—	—
Urostomy <sup>c</sup>	0.598	0.075-4.797	0.629	—	—	—
Colostomy <sup>c</sup>	1.526	0.315-7.403	0.600	—	—	—
Gastrostomy <sup>c</sup>	3.517	0.617-20.034	0.157	—	—	—
Antibiotics <sup>c</sup>	10.992	3.294-36.681	<0.001	7.245	1.611-32.588	0.010
Antifungals <sup>c</sup>	11.709	4.049-33.865	<0.001	5.296	1.445-19.416	0.012
Immunosuppressants <sup>c</sup>	3.214	0.793-13.022	0.102	—	—	—
Anticancer drugs <sup>c</sup>	2.133	0.894-5.093	0.088	1.426	0.465-4.375	0.535
Antidiabetic drugs <sup>c</sup>	1.274	0.583-2.784	0.543	—	—	—
AST (IU/L) <sup>b</sup>	0.996	0.985-1.006	0.427	—	—	—
ALT (IU/L) <sup>b</sup>	0.999	0.993-1.004	0.646	—	—	—
WBC (× 10 <sup>3</sup> /μL) <sup>b</sup>	0.944	0.872-1.021	0.149	—	—	—
Hb (g/dL) <sup>b</sup>	1.024	0.855-1.227	0.798	—	—	—
NEUT (× 10 <sup>3</sup> /μL) <sup>b</sup>	0.965	0.884-1.053	0.419	—	—	—

<sup>a</sup> Female as the reference group. <sup>b</sup> Per 1 unit increase. <sup>c</sup> None as the reference group. OR; odds ratio. CI; confidence interval.

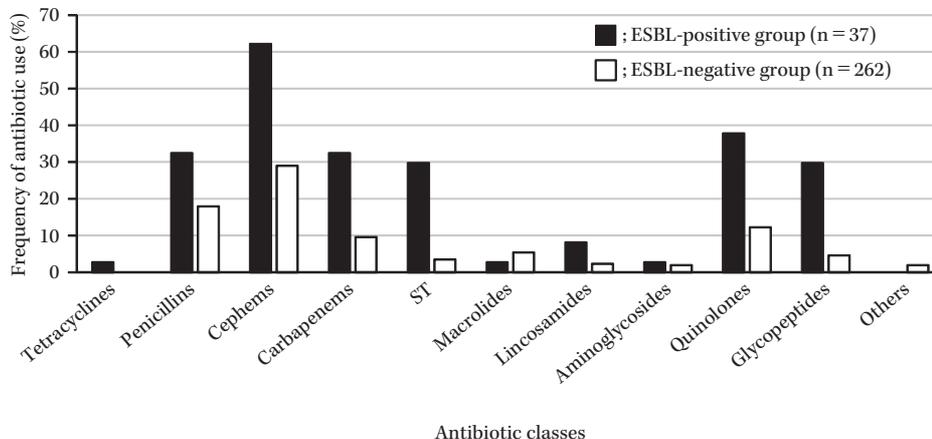


Fig. 1. Comparison of the antibiotic use between infectious patients with and without ESBL-producing *E. coli*. Numbers add up to more than the sample size because some patients received more than one antibiotic.

について検討した。その結果、1種類から5種類以上のすべての系統数で有意な ( $p < 0.05$ ) 正の関連が認められ、オッズ比は4種類以上の系統数で顕著な増加がみられた (Table 5)。

4. 抗真菌薬の使用とESBL産生 *E. coli* 検出リスクとの関連性の検討

*E. coli* を原因菌とする尿路感染症患者におけるESBL産生 *E. coli* 検出リスクは、使用した抗真菌薬の種類によって異なるか否かを検討した。抗真菌薬の系統別使用頻度を調査した結果を Fig. 2 に示す。なお、同じ系統の抗真菌薬を2種類以上使用していた場合、その系統は1系統使用したものとした。

Table 3. Univariate and multivariate analyses of antibiotic classes associated with the isolation of ESBL-producing *E. coli*

Antibiotic class <sup>a</sup>	Univariate analysis			Multivariate analysis <sup>b</sup>		
	OR	95% CI	<i>p</i> value	OR	95% CI	<i>p</i> value
Tetracyclines	0.000	—	1.000	—	—	—
Penicillins	2.196	1.030-4.682	0.042	1.445	0.576-3.626	0.432
Cephems	4.021	1.965-8.227	<0.001	2.902	1.271-6.626	0.011
Carbapenems	4.550	2.040-10.150	<0.001	0.713	0.200-2.546	0.603
ST	11.893	4.513-31.343	<0.001	6.807	1.963-23.602	0.002
Macrolides	0.492	0.063-3.856	0.500	—	—	—
Lincosamides	3.765	0.900-15.753	0.069	1.605	0.262-9.816	0.609
Aminoglycosides	1.428	0.162-12.570	0.748	—	—	—
Quinolones	4.375	2.045-9.358	<0.001	2.278	0.913-5.685	0.078
Glycopeptides	8.814	3.539-21.950	<0.001	2.415	0.679-8.588	0.173
Others	0.000	—	0.999	—	—	—

<sup>a</sup> None as the reference group. <sup>b</sup> Adjusted for sex and antifungal drugs. OR; odds ratio. CI; confidence interval.

Table 4. Comparison of the use of each generation class of cepems between infectious patients with and without ESBL-producing *E. coli*

Generation class	ESBL-positive group (n = 37)	ESBL-negative group (n = 262)	<i>p</i> value
First-generation cepems, no (%)	9 (24.3%)	41 (15.6%)	0.186 <sup>a</sup>
Second-generation cepems, no (%)	4 (10.8%)	20 (7.6%)	0.516 <sup>b</sup>
Third-generation cepems, no (%)	14 (37.8%)	34 (13.0%)	<0.001 <sup>a</sup>
Fourth-generation cepems, no (%)	6 (16.2%)	4 (1.5%)	<0.001 <sup>b</sup>

Numbers add up to more than the sample size because some patients received more than one generation class of cepems.

<sup>a</sup> Chi-square test. <sup>b</sup> Fisher's exact test.

Table 5. Multivariate analysis of the number of antibiotic use associated with the isolation of ESBL-producing *E. coli*

Number of antibiotic classes	OR	95% CI	<i>p</i> value
0 (n = 3)	1 (reference group)	—	—
1 (n = 12)	6.228	1.688-22.983	0.006
2 (n = 8)	8.951	2.209-36.271	0.002
3 (n = 3)	6.675	1.226-36.330	0.028
4 (n = 5)	29.950	4.722-189.959	<0.001
≥5 (n = 6)	18.632	2.561-135.567	0.004

Adjusted for sex and antifungal drugs.

OR; odds ratio. CI; confidence interval.

ESBL 群において使用頻度が最も高かった抗真菌薬はトリアゾール系薬 (18.9%) であり、次いでキャンディン系薬 (10.8%) であった。非 ESBL 群においても、トリアゾール系薬 (1.9%) およびキャンディン系薬 (1.5%) の使用頻度は高かったものの、ESBL 群に比べると顕著に低かった。

ESBL 産生 *E. coli* 検出の有無を目的変数、抗真菌薬の各系統を説明変数として単変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、検討した抗真菌薬

の中で、トリアゾール系薬およびキャンディン系薬が  $p < 0.1$  として抽出された (data not shown)。次に、これらの抗真菌薬について多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、トリアゾール系薬 (オッズ比 4.826, 95% 信頼区間 1.177—19.791,  $p = 0.029$ ) が ESBL 産生 *E. coli* 検出に関する有意なリスク因子として検出された (data not shown)。

### III. 考察

ESBL 産生 *E. coli* は、検出材料別でみると、尿

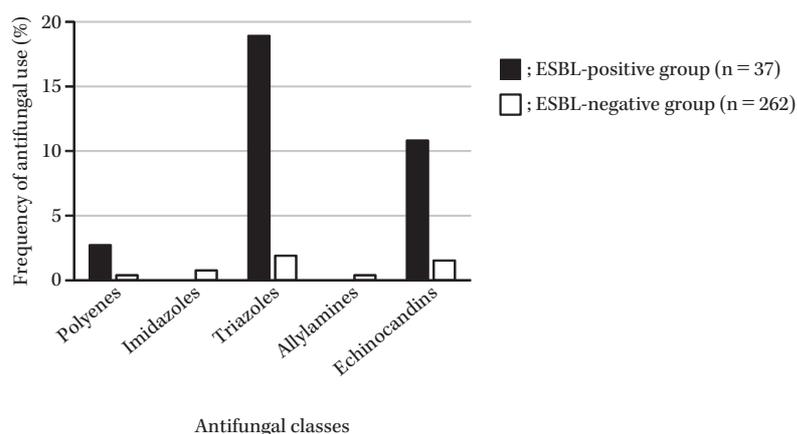


Fig. 2. Comparison of the antifungal use between infectious patients with and without ESBL-producing *E. coli*.

検体からの検出が最も多いことが示されている<sup>7)</sup>。本研究においても、調査期間内に検出されたESBL産生 *E. coli* の中で、泌尿器または生殖器からの検体数が全体の32.7%と最も多かった (data not shown)。本研究は、尿路感染症の中で分離頻度が最も高い *E. coli* が原因菌である尿路感染症に対して、薬剤感受性が判明するまでの経験的治療としてESBL産生 *E. coli* を考慮した抗菌薬の選択をすべき患者のリスク因子を探索することを目的とした。一般に、尿中 *E. coli* の菌量が $10^5$  CFU/mL以上であるとき、*E. coli* を原因菌とする尿路感染症の診断の指標となる<sup>15)</sup>。そこで、本研究では、ESBL産生 *E. coli* を保菌するリスク因子を除外するため、保菌と感染症を客観的に区別できる評価指標として、有意な細菌尿が検出された検体に絞り、ESBL産生 *E. coli* 検出に関与するリスク因子の探索を行った。多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、検討した調査項目の中で、男性、過去3カ月間の抗菌薬使用歴および抗真菌薬使用歴が、*E. coli* を原因菌とする尿路感染症患者におけるESBL産生 *E. coli* 検出の独立したリスク因子であることが示唆された。

男性がリスク因子となることは、先行研究の結果<sup>9, 11, 14)</sup>と一致していた。これまでに、男性がリスク因子となる原因として、女性よりも男性の方が複雑性尿路感染症を発症しやすいこと、男性の複雑性尿路感染症では耐性菌によるものが多いためそれらをカバーする広域抗菌薬を使用することが挙げられている<sup>9, 10)</sup>。JAID/JSC感染症治療ガイド2014におい

ても、複雑性尿路感染症は再発・再燃のリスクが高く、また原因菌が多岐にわたることから、入院加療が必要な症例では初期に第3世代セフェム系薬やタゾバクタム/ピペラシリンを選択することが推奨されている<sup>16)</sup>。これらのことから、女性よりも高頻度で複雑性尿路感染症を発症しやすい男性が広域抗菌薬を使用する可能性が高いことが、リスク因子となる一因と推察される。実際、本研究の解析対象症例において、タゾバクタム/ピペラシリン、第3世代セフェム系抗菌薬、第4世代セフェム系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬の広域抗菌薬を使用されていた割合は男性(27.8%, 32名)のほうが女性(13.0%, 24名)よりも有意に( $p < 0.01$ )高かったことから (data not shown)、この推察を支持するものと考えられる。

本研究では、*E. coli* に起因する有意な細菌尿が検出された患者に限定したが、先行研究の結果<sup>9-11, 13)</sup>と同様、過去3カ月間の抗菌薬使用歴がESBL産生 *E. coli* 検出の独立したリスク因子となることが示された。さらに、複数種類、特に4種類以上の系統の抗菌薬を使用していた患者で高い検出リスクを示すことが明らかとなった。ESBLは $\beta$ -ラクタマーゼのプラスミド上に存在するアミノ酸残基に突然変異が生じることで基質特異性が拡張し、本来の基質であるペニシリン系薬や第1世代および第2世代セフェム系薬だけでなく、第3世代から第4世代までのセフェム系薬をも分解する能力を有する酵素である<sup>2)</sup>。これらのことから、複数種類の系統の抗菌薬

を使用することで他の常在菌が抑えられ、ESBL 産生菌が増殖しやすい環境になることで、ESBL 産生菌による感染症が引き起こされるものと考えられる。

抗菌薬をさらに系統別でみると、セフェム系薬と ST 合剤の使用歴がリスク因子として見出された。セフェム系薬については、特に第3世代および第4世代の使用歴が ESBL 産生 *E. coli* 検出のリスク因子となる可能性が示唆された。先行研究において、第2世代から第4世代までのセフェム系薬の使用歴がリスク因子となることが報告されており<sup>9,14)</sup>、本研究の結果と概ね一致した。また、第3世代セフェム系薬の使用量が多い施設ほど ESBL 産生菌の検出率が高いことが報告されている<sup>17)</sup>。セフェム系薬の使用歴がリスク因子となる原因として、セフェム系薬の使用量増加とともに選択圧により、相対的に ESBL 産生 *E. coli* の検出率が増加したためと考えられる。

一方、ST 合剤については、その使用歴が入院患者における ESBL 産生 *E. coli* 検出の独立したリスク因子となることは初めての知見である。当院における尿検体から検出された ESBL 産生 *E. coli* の ST 合剤に対する感受性は、2011 年度では 38.5%、2012 年度では 31.3% であったが、2013 年度には 20.0% と顕著に低下していた (data not shown)。対照的に、ESBL 非産生 *E. coli* の ST 合剤に対する感受性は、2011 年度は 85.3%、2012 年度は 86.1%、2013 年度は 87.4% と高い感受性が保たれていた (data not shown)。これらのことから、少なくとも当院では、ST 合剤感受性の非 ESBL 産生 *E. coli* の減少に伴い、ESBL 産生 *E. coli* の検出率が相対的に増加した可能性が考えられる。また、近年、尿路由来 *E. coli* の ST 合剤への耐性化が進んでいることが報告されており<sup>18)</sup>、その一因として尿路感染症に対する ST 合剤の頻回投与が関与している可能性が示唆されている。本研究において、ST 合剤使用歴のあった解析対象患者の 90% (18 名) は感染症予防目的で少量の ST 合剤を投与されていたが、このうち少なくとも 13 名は過去 3 カ月以上にわたって投与されていた。このことから、少量の ST 合剤の長期間投与が *E. coli* の耐性化に一部寄与している可能性も考えられる。今後の ST 合剤の使用状況や ESBL 産生 *E. coli* の ST 合剤に対する感受性の変化に注視する必要がある。

これまでに報告されている ESBL 産生菌の検出リスクに関する研究では、調査対象薬の中に抗真菌薬は含まれていなかったが、本研究では抗真菌薬についても調査し、過去 3 カ月間の抗真菌薬使用歴が独立したリスク因子となりうることを見出した。本研究において、抗真菌薬を使用していた症例はすべて抗菌薬使用歴のある症例であったことから、抗菌薬および抗真菌薬の使用により常在する細菌だけでなく真菌も消失し、ESBL 産生 *E. coli* がより増殖しやすい環境になっていた可能性が考えられる。さらに、抗真菌薬の中でも、トリアゾール系薬がリスク因子となりうることが示唆された。しかし、抗真菌薬の使用症例数は抗菌薬の使用症例数に比べ顕著に少ないことから、ESBL 産生 *E. coli* 検出リスクに対する抗真菌薬の寄与は限定的であると推察される。今後、細菌の薬剤耐性について調査研究を行う際には、抗菌薬だけでなく抗真菌薬に関しても十分な症例数を確保することで、より正確な解析結果が得られる可能性がある。

本研究では、国内の先行研究において ESBL 産生 *E. coli* 検出のリスク因子として報告された入院歴<sup>12)</sup>および手術歴<sup>14)</sup>は有意なリスク因子とならなかった。入院歴については、Shigehara らの報告<sup>12)</sup>において過去に入院歴のあった患者の割合は ESBL 群で 66.7%、非 ESBL 群で 20.1% であったが、本研究では両群ともに 90% を超えていた。また、先行研究では泌尿器科の患者のみを対象としていたが<sup>12)</sup>、本研究では診療科を特定せず調査対象となった患者は入院していた診療科すべてを対象としており、泌尿器科の患者は全症例の 12.4% を占めるにすぎない。本研究の対象患者は入院リスクの高い患者集団であり、その多くは別の疾患の治療目的で入院し、*E. coli* を原因菌とする尿路感染症を合併したのと考えられる。このような患者背景の違いが異なる結果を示した一因となっている可能性が考えられる。一方、手術歴について、Nakai ら<sup>14)</sup>は過去 60 日以内の手術歴を調査しているが、本研究では過去 3 カ月間の手術歴を調査した。また、先行研究では麻酔または人工呼吸器を使用したすべての手術を対象としているが<sup>14)</sup>、本研究では対象菌種が *E. coli* のみであることから、周術期に感染予防抗菌薬の標的として臓器特有の常在菌に *E. coli* が含まれる臓器、また常在しないが隣接する消化管の常在菌として *E. coli*

を考慮すべき臓器に着目して、腹部・生殖器の手術のみを対象とした。このように、手術の調査期間や対象範囲の違いが異なる結果を示す一因となっている可能性が考えられるが、詳細は不明である。

菅原ら<sup>13)</sup>は、糖尿病既往歴がESBL産生 *E. coli* 検出のリスク因子となることを報告しており、その要因として糖尿病患者では易感染状態となることから尿路感染症を含めた感染症既往が多く、それに伴い過去の抗菌薬使用歴が多いためではないかと推察している。一方、糖尿病が *E. coli* を含むESBL産生菌検出のリスク因子とならないことが複数報告されている<sup>10,11,14)</sup>。本研究においては、過去3カ月間の糖尿病治療薬使用歴について調査したが、有意なリスク因子とならなかった。本研究では、尿路感染症発症のリスク因子とされている糖尿病の病態下にあることを重視し、調査期間中に糖尿病治療が必要であった患者のみを対象とした。そのため、過去3カ月間の糖尿病治療薬使用歴には、現在治療していないが3カ月以前に治療を受けていた患者は含まれていない。これらの先行研究と本研究の結果を考えると、糖尿病は尿路感染症発症のリスク因子ではあるが、必ずしも *E. coli* を含むESBL産生菌検出のリスク因子とはならないことが考えられた。

本研究は長野県の一急性期病院での結果であり、地域や施設の特徴が影響している可能性も考えられるが、本邦でESBL産生 *E. coli* を原因菌とする尿路感染症のリスク因子について治療対象症例に絞って解析した報告として、治療方針を考えるうえで有用な結果を提示することができた。しかし、本研究は当院の診療録を基にした後方視的な調査研究であるため、入院前の他施設での情報が不足している点が研究限界として挙げられる。具体的には、①過去の入院歴や、対象患者がESBL産生 *E. coli* を保菌した時期および経路が不明であること、②抗菌薬・抗真菌薬の使用の前後関係や併用の有無について調査できなかったことが挙げられる。特に、②については、先行研究においても調査された報告はなく、今後さらなる解析が必要である。

本研究の結果から、*E. coli* を原因菌とする尿路感染症と診断され抗菌薬治療を検討する際、男性患者に対して、また過去3カ月以内に複数種類の系統の抗菌薬（特に第3世代および第4世代セフェム系抗菌薬とST合剤）や、限定的ではあるが抗真菌薬

の使用歴がある患者に対しては、ESBL産生 *E. coli* が原因菌であることを念頭に置き、抗菌薬を選択する必要がある。

#### 謝 辞

本調査研究を行うにあたり、データ収集についてご支援いただきました当院臨床研究支援センターの皆様へ深く感謝申し上げます。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

#### 文献

- 1) 館田一博, 石井良和, 浜田幸宏, 平松和史, 松永直久, 松元加奈, 他: 耐性菌, プレイクポイント, PK-PD. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編, JAID/JSC 感染症治療ガイド2014, ライフサイエンス出版, 東京, 2014; 287-314
- 2) Harris P N: Clinical management of infections caused by Enterobacteriaceae that express extended-spectrum  $\beta$ -lactamase and AmpC enzymes. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 56-73
- 3) Knothe H, Shah P, Krcmery V, Antal M, Mitsuhashi S: Transferable resistance to cefotaxime, cefoxitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 1983; 11: 315-7
- 4) Shaikh S, Fatima J, Shakil S, Rizvi S M, Kamal M A: Antibiotic resistance and extended spectrum beta-lactamases: Types, epidemiology and treatment. *Saudi J Biol Sci* 2015; 22: 90-101
- 5) Ishii Y, Ohno A, Taguchi H, Imajo S, Ishiguro M, Matsuzawa H: Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 2269-75
- 6) Nakamura T, Komatsu M, Yamasaki K, Fukuda S, Miyamoto Y, Higuchi T, et al: Epidemiology of *Escherichia coli*, *Klebsiella* species, and *Proteus mirabilis* strains producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases from clinical samples in the Kinki Region of Japan. *Am J Clin Pathol* 2012; 137: 620-6
- 7) Muratani T, Matsumoto T: Urinary tract infection caused by fluoroquinolone- and cephem-resistant Enterobacteriaceae. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28 (Suppl 1): S10-3
- 8) Peña C, Pujol M, Ricart A, Ardanuy C, Ayats J, Liñares J, et al: Risk factors for faecal carriage of *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL-KP) in the intensive care unit. *J Hosp Infect* 1997; 35: 9-16
- 9) Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al: Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 163-7

- 10) Mendelson G, Hait V, Ben-Israel J, Gronich D, Granot E, Raz R: Prevalence and risk factors of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in an Israeli long-term care facility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 17-22
- 11) Hayakawa K, Gattu S, Marchaim D, Bhargava A, Palla M, Alshabani K, et al: Epidemiology and risk factors for isolation of *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase in a large U.S. medical center. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 4010-8
- 12) Shigehara K, Uchibayashi T, Maeda E, Namiki M: Detection of drug-resistant *Escherichia coli* in patients with complicated cystitis: Analysis of risk factors. *Int J Urol* 2009; 16: 808-12
- 13) 菅原隆文, 村上礼隆, 植竹宣江, 松本俊治, 宮森伸一, 木村公重, 他: ESBL産生大腸菌易感染性患者のリスク因子の検討。日病薬誌 2013; 49: 153-6
- 14) Nakai H, Hagihara M, Kato H, Hirai J, Nishiyama N, Koizumi Y, et al: Prevalence and risk factors of infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *J Infect Chemother* 2016; 22: 319-26
- 15) 日本化学療法学会尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン改定委員会: 尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第2版—。日化療会誌 2016; 64: 479-93
- 16) 清田 浩, 荒川創一, 山本新吾, 石川清仁, 田中一志, 中村匡宏, 他: 尿路感染症。JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, ライフサイエンス出版, 東京, 2014; 203-19
- 17) 安原昌子, 横田武治, 土井久美子, 石橋久美子, 原 景子, 富田哲夫, 他: 広島県東部8施設における基質特異性拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の検出状況とその要因に関する検討。医療薬学 2012; 38: 1-8
- 18) Badura A, Feierl G, Pregartner G, Krause R, Grisold A J: Antibiotic resistance patterns of more than 120 000 clinical *Escherichia coli* isolates in Southeast Austria, 1998-2013. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 569.e1-7

## Risk factors for urinary tract infection caused by extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* in inpatients

Maiko Hashimoto<sup>1)</sup>, Riho Sesumi<sup>1,2)</sup>, Akira Mimura<sup>1,3)</sup>,  
Eriko Kasuga<sup>4)</sup>, Go Matsumoto<sup>4)</sup>, Takayuki Honda<sup>4)</sup>,  
Tomoyuki Hamamoto<sup>2)</sup>, Satoshi Yamaori<sup>1)</sup> and Shigeru Ohmori<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pharmacy, Shinshu University Hospital, 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Japan

<sup>2)</sup> Center for Education & Research on Clinical Pharmacy, Showa Pharmaceutical University

<sup>3)</sup> Center for Clinical Research, Shinshu University Hospital

<sup>4)</sup> Department of Laboratory Medicine, Shinshu University Hospital

Since the prevalence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (ESBL)-producing bacteria has recently grown worldwide, antibiotic agents for the treatment of urinary tract infection increasingly need to be selected considering infection by ESBL-producing bacteria. Although risk factors for isolation of ESBL-producing *Escherichia coli* have been extensively investigated, there are only a limited number of case-control studies focused on inpatients requiring for antibiotic treatment. In this study, we examined risk factors for urinary tract infection caused by ESBL-producing *E. coli* in hospitalized patients. Clinical data from 299 inpatients with urinary tract infection (bacteriuria of  $\geq 10^5$  CFU/mL) at Shinshu University Hospital were collected retrospectively. Among the patients examined, 37 cases were positive for ESBL-producing *E. coli*. A multivariate logistic regression analysis indicated three independent risk factors: male gender (odds ratio 2.579,  $p=0.029$ ), antibiotic use in the past 3 months (odds ratio 7.245,  $p=0.010$ ) and antifungal use in the past 3 months (odds ratio 5.296,  $p=0.012$ ). Furthermore, the multivariate analyses of antibiotic and antifungal classes associated with the isolation of ESBL-producing *E. coli* were conducted. As a result, the use of cephem antibiotics (odds ratio 2.902,  $p=0.011$ ), sulfamethoxazole-trimethoprim (odds ratio 6.807,  $p=0.002$ ) and triazole antifungals (odds ratio 4.826,  $p=0.029$ ) in the past 3 months was identified as risk factors. These results would prompt us to treat inpatients having these risk factors with precise antibiotic agent (s) considering possible infection by ESBL-producing *E. coli*.